

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
(ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. V. Becker)

GASTRIN UND SEINE INAKTIVIERUNG

unter besonderer Berücksichtigung seiner
Inaktivierung im Serum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hubert Linthe

aus Höhensalza

1973

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
(ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. V. Becker)

GASTRIN UND SEINE INAKTIVIERUNG

unter besonderer Berücksichtigung seiner
Inaktivierung im Serum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hubert Linthe

aus Hohensalza

Referent: Priv. Doz. Dr. H. P. Seelig

Korreferent: Professor Dr. med. W. Oelkers

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. Februar 1973



M e i n e r l i e b e n F r a u

M i n i



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
II. Gastrin	5
1. Struktur, Chemie und Physiologie	5
2. Bildungsstätten von Gastrin	8
3. Pathologie des Gastrin-Stoffwechsels	8
III. Material und Methodik	10
1. Gastrin-Extraktion	10
2. Tierversuche	10
3. Serum	12
4. Auswertung und Statistik	12
IV. Ergebnisse	13
1. Sekretionsverhalten im Leerversuch und nach Humanserum	13
2. Sekretionsverhalten in der interdigesti- ven Phase und nach Gastrininjektion	13
3. Sekretionsverhalten in der interdigesti- ven Phase, nach Injektion von Human- serum und nach Injektion von mit Gastrin inkubiertem Humanserum	15
V. Diskussion	19
1. Vergleich der akuten transduodenalen Fistel mit anderen Sekretionsstudien an der Ratte	19
2. Inaktivierung von Gastrin	21
VI. Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Tabellen	36
Lebenslauf	
Nachsatz	

I. Einleitung

Trotz intensiver Untersuchungen und bedeutender Fortschritte in den letzten Jahren bleiben noch grundlegende Fragen der Magensekretion offen.

Es gelang die Extraktion, Strukturaufklärung und Synthese von Gastrin. Bildungsstätten von Gastrin wurden mit dem Lichtmikroskop und immunologisch im Magen, Darm und Pankreas nachgewiesen. Die in den letzten Jahren entwickelten immunologischen Methoden zur Bestimmung des Gastrinspiegels im Serum wurden so weit vervollkommen, daß sie zur Diagnostik des ZOLLINGER-ELLISON Syndroms einen wertvollen Beitrag darstellen. Noch ungeklärt ist die Inaktivierung und Ausscheidung von Gastrin oder seiner Metabolite.

GREENGARD, STEIN und IVY stellten schon 1941 fest, daß Serum Aktivitäten enthält, die Sekretin und Cholezystokinin inaktivieren. Im Rahmen der Arbeiten des Herrn Priv. Doz. Dr. H. P. Seelig habe ich die Teilfrage zu klären, ob Humanserum Gastrin inaktiviert.

II. G a s t r i n

Im Jahr 1905 teilte J. S. EDKINS mit, daß ein roher Extrakt aus der Pylorusregion der Magenschleimhaut nach intravenöser Injektion bei Katzen die Salzsäuresekretion steigerte. Er nannte diese Substanz Gastrin.

In den folgenden Jahrzehnten bestanden Zweifel an der Entdeckung eines neuen Hormons. Man schrieb die säurestimulierende Wirkung dem Histamin zu (SACKS, IVY, BURGESS und VANDOLAH, 1932; IVY, 1941). Erst 1938 erhielt die Gastrin-Theorie durch die Arbeit KOMAROW's wieder Auftrieb. UVNÄS bestätigte KOMAROW's Ergebnisse 1943.

Die biochemische Ära dieses Hormons begann mit den Untersuchungen von GREGORY und TRACY (1964), welchen schließlich die Reindarstellung von Gastrin I und II gelang.

1. Struktur, Chemie und Physiologie

Gastrin I und II setzen sich aus 17 Aminosäuren zusammen, die eine N-terminale Pyroglutamyl- und eine C-terminale Amidgruppe tragen. Diese beiden Polypeptide unterscheiden sich nur durch das Fehlen einer Sulfatestergruppe an dem Tyrosinrest bei Gastrin I.

Das Molekulargewicht beim Menschen beträgt für Gastrin I 2096 und für Gastrin II 2176.

Die Bedeutung eines von YALOW und BERSON (1970, 1971) angegebenen Big Gastrin (Molekulargewicht ~ 7000) ist noch nicht geklärt. Die biologische Aktivität ist qualitativ bereits im carboxylterminalen Tetrapeptidamid enthalten, steigt aber quantitativ mit Verlängerung der Aminosäurekette.

Glu-Gly-Pro-Try-Leu-(Glu)₅-Ala-Tyr-Gly-

Abb. 1 :
Strukturformel von
Gastrin.
Wirksame Endgruppe
aus Try - Met - Asp -
Phe - NH₂

Try-Met-Asp-Phe

I
NH₂

Die Wirkungen von Gastrin sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, die wichtigste ist die Stimulierung der Magensekretion.

	Magen	Dünndarm	Pankreas	Gallenblase
Physiolog.	HCl	++	Wasser	+ Gallefluß +
Wirkung	Pepsin	+	HCO_3^-	+
	Motilität	+	Enzyme	++

Pharmakol.

Wirk.	HCl	-	Motilität	Gallenblasen-
			+ od. -	kontraktion -

+ = mäßige Stimulation ++ = starke Stimulation

- = Hemmung

Die Absonderung des Magensaftes erfolgt in drei Phasen (Abb. 2). In der kephalischen Phase werden die zentral ausgelösten Sekretionsantworten ausschließlich über den Nervus Vagus vermittelt. Hierfür bestehen folgende Möglichkeiten.

1. Er wirkt direkt auf die Belegzellen ein.
2. Er wirkt über eine vagale-antrale Freisetzung des Hormons Gastrin.

Die Bedeutung des Histamins in der Funktion als letzter Überträgerstoff ist noch nicht geklärt (DOMBRO, HUANG, DITTBRENNER und RAGINS, 1969; KASBESKAR, RIDLEY und FORTE, 1969).

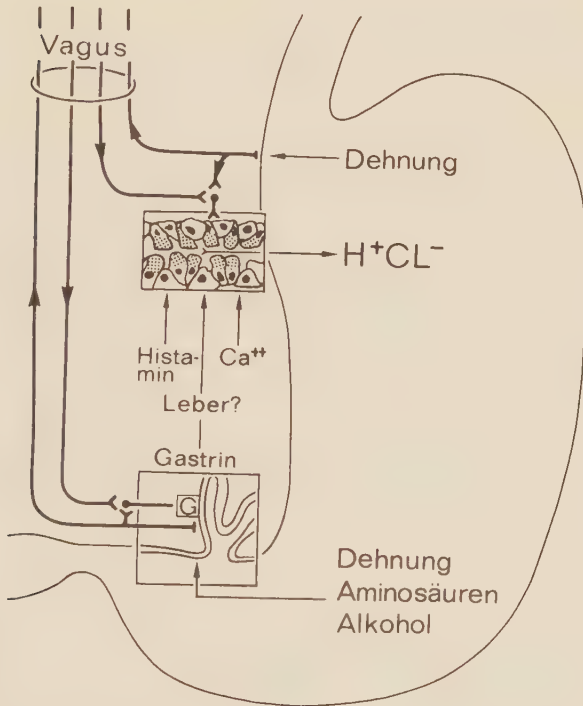
In der gestrichen Phase erfolgt die Stimulation durch chemische und physikalische Reize. GROSSMAN (1968) diskutiert hierfür zwei Mechanismen der Gastrinfreisetzung.

1. Lange vago-vagale Reflexe ausgelöst durch Stimuli wie z.B. Dehnung des Magens.
2. Kurze intramurale Reflexe, ausgelöst durch Dehnung oder chemische Stimuli z.B. Äthanol und Glycin.

Die intestinale Phase besitzt unter physiologischen Bedingungen nur eine untergeordnete Bedeutung.

Alle Befunde sprechen dafür, daß der größte Teil der täglichen HCl-Sekretion allein durch vagale Reflexe gesteuert wird.

Die Salzsäuresekretion: Abb. 2



G = G-Zellen

■ = Rezeptorzellen

Erklärung siehe Text

2. Bildungsstätten von Gastrin

Die Extraktion von Gastrin gelang aus der Antrumschleimhaut, der paracardialen Schleimhaut, aus dem proximalen Duodenum und aus ZOLLINGER-ELLISON Tumoren (BROOME, FYRO und OLBE, 1968; GREGORY und TRACY, 1961; GREGORY, GROSSMAN, TRACY und BENTLEY, 1967). LOMSKY, LANGE und VERTEL (1969) und McGUIGAN und GREIDER (1971) konnten auch in den Inselzellen des Pankreas Gastrin immunhistologisch nachweisen. Die größte Menge Gastrin befindet sich in den basalen 2/3 der Antrumschleimhaut.

Nach CHARTRES, REEDER und THOMPSON enthält 1 g menschliche Antrumschleimhaut 210-400 ng Gastrin (1969).

SOLCIA und SAMPIETRO (1965) fanden in der Antrumschleimhaut endokrine Zellen, die den A₁-Zellen des Pankreas beim ZOLLINGER-ELLISON Syndrom ähnelten. Weitere Einzelheiten dieser bei den üblichen Färbungen hellen Zellen klärten SOLCIA, VASALLO und CAPELLA 1969 auf. Vergleichende Studien von McGUIGAN und GREIDER (1971) sprechen gegen eine Identität der mit Färbemethoden dargestellten G-Zellen im Antrum mit den immunochemisch nachgewiesenen Zellen. 1970 untersuchten schließlich PEARSE und BUSOLATI die Korrelation zwischen G-Zellen und Serumgastrinspiegel. Bei der perniziösen Anämie stellte sich entsprechend den hohen Serumgastrinwerten eine Hyperplasie der G-Zellen heraus.

3. Pathologie des Gastrin-Stoffwechsels

Die Höhe des Nüchtern-Gastrinspiegels bei Gesunden liegt zwischen 40-100 pg/ml bzw. 400 pg/ml. Die unterschiedliche Höhe der Werte ist durch Antikörperpräparate und Methoden bedingt (McGUIGAN und TRUDEAU, 1968).

Eine Erhöhung des Gastrinspiegels konnte festgestellt werden beim ZOLLINGER-ELLISON Syndrom (McGUIGAN und TRUDEAU, 1968). Das ZOLLINGER-ELLISON Syndrom ist durch die Trias gastrinbildendes Inselzelladenom, Hyperazidität und Ulzera im oberen Intestinaltrakt (ZOLLINGER und ELLISON, 1955) gekennzeichnet.

Ebenfalls Erhöhung des Gastrinspiegels und Vermehrung der G-Zellen geben PEARSE und BUSOLAI (1970) für die perniziöse Anämie an.

Beim Hyperparathyreodismus hängt der erhöhte Gastrinspiegel von der Erhöhung der Ca^{++} ab (KAPLAN und PESKIN, 1969; REEDER, JACKSON, BAN, GLENDINNEN, DAVIDSON und THOMPSON, 1970).

Von einer weiteren Krankheit mit noch nicht bestimmten Gastrinwerten berichteten 1958 VERNER und MORRISON. Hierbei handelte es sich auch um ein nicht Insulin produzierendes Inselzelladenom des Pankreas, als dessen erste Symptome schwere Diarrhoen verbunden mit Hypo-Kaliämie auftraten. Als Ursache wäre unter anderem die motilitätssteigernde Wirkung des Hormons in Erwägung zu ziehen (SMITH und HOGG, 1966; CAMERON, SIDNEY, PHILLIPS und SUMMERSKILL, 1970). Welche Rolle Gastrin beim Peptischen Ulkus spielt, bleibt noch umstritten. BYRNES, YOUNG, CHISHOLM und LAZARUS (1970), REEDER, JACKSON, BAN, DAVIDSON und THOMPSON (1970) fanden eine signifikante Erhöhung des Gastrinspiegels, während TRUDEAU und McGUIGAN (1970) dagegen leicht erniedrigte Werte feststellen.

Das Interesse auf die Leberpassage wurde durch Berichte von gehäuftem Auftreten von Hypersekretion und Peptischen Ulkus bei Leberzirrhose und nach porta-cavalen Anastomosen gelenkt (GRIFFEN und CASTANEDA, 1965 und VILLAR-VALDES, THOMPSON, CHANDLER und ORLOFF, 1969).

Der Gedanke lag nahe, daß ein erhöhter Gastrinspiegel, im Gegensatz zum ZOLLINGER-ELLISON Syndrom und der perniziösen Anämie, als Folge einer Abbauinsuffizienz der geschädigten Leber betrachtet wurde. Widersprechende Ergebnisse waren Grund genug, auch nach anderen Möglichkeiten der Gastrininaktivierung zu suchen. Wir haben daher Humanserum auf gastrininaktivierende Eigenschaften untersucht.

III. Material und Methodik

1. Gastrin-Extraktion

In den Untersuchungen wurde aus Schweinemägen extrahiertes Gastrin verwendet. Die Extraktion folgte grundsätzlich der von GREGORY und TRACY (1964) beschriebenen Methode unter Berücksichtigung der bei der Gastrinextraktion aus menschlichen Mägen und ZOLLINGER-ELLISON Tumoren aufzeigten Veränderungen (GREGORY, TRACY und GROSSMAN, 1966; GREGORY, TRACY, GROSSMAN und ARGAWAL, 1969). Das Gastrin war hochspannungselektrophoretisch rein. Die biologische Wirksamkeit der Extrakte und des rein dargestellten Gastrin I und II überprüften wir im Tierversuch mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methode.

2. Tierversuche

Vorbereitung und Operationstechnik

Um Geschlechtsdifferenzen auszuschließen (AMURE, GINSBURG und OMOLE, 1970), wählten wir für diese Untersuchungen nur männliche Ratten vom Stamm Whistar (Gewicht 250-350 g). Es wurde praeoperatives Fasten von 48 Stunden kürzerem oder längerem Fasten vorgezogen, weil 24 Stunden nicht zur kompletten Leerung des Magens ausreichten und eine 72stündige Fastenperiode nach MADDEN (1951) und GHEORGHUI, KLEIN, FROTZ, JIRMANN und EDER (1969) die Sekretionsrate beeinflussen. In dieser Zeit erhielten die Tiere eine Glukose-Kochsalzlösung ad libitum (NaCl 8 ‰, Glukose 150 ‰ in wässriger Lösung). Der Vermeidung der Koprophagie dienten Maschendrahtkäfige.

Nach Anlegen einer akuten transduodenalen Fistel nach der von uns modifizierten Methode von BONFILS, ROSSI und LAMBLING (1958) wurde der Magensaft über zweimal drei Stunden gesammelt.

Wir führten die Operation wie folgt durch:

Nach einer kurzen Äthernarkose wurde die Ratte auf einer

Plexiglasplatte an den Extremitäten angebunden. Nach Rasur des Abdomens und einem Einschnitt in der Mittellinie beginnend am Xyphoid, eröffneten wir mit einem zweiten Schnitt das Abdomen. Nun wurde die Leber zurückgedrängt und das Duodenum unter schonender Behandlung des Magens luxiert. Das Duodenum wurde angehoben und eine Ligatur locker um den proximalen Teil gelegt. Durch einen kleinen Einschnitt im Duodenum wurde ein Polyvenyl-Katheter (P6; Durchmesser außen 3 mm, innen 2 mm, Länge 10 cm) behutsam 1 cm in den Magen vorgeschoben. Der Katheter war an der Spitze zur besseren Drainage mehrfach perforiert. Dann wurde die Ligatur unter Ausschluß größerer Blutgefäße leicht gezogen. Die Operation wurde mit dem Verschuß der Wunde durch eine zweifache Naht beendet. Die Ratte wurde nun noch mit einer Mullbinde fixiert, die Platte umgedreht und auf ein besonderes Gestell gelegt.

Magensaftbehandlung

Sammlung des Magensaftes erfolgte durch direkte Drainage in graduierte Röhrchen. Blutige und Säfte mit Verunreinigungen wurden verworfen. Nach zehnminütigem Zentrifugieren wurde der Magensaft durch elektrometrische Titration auf pH 7,0 mit 0,15n NaOH (Vorlage 1,0 ml) analysiert. Mischen während des Meßvorganges wurde mit einem kleinen Magnetrührer erreicht. Als Maß der Stimulation diente die Zunahme der HCl-Konzentration in der zweiten Sammelperiode.

Die zu testenden Inkubationsgemische und Gastrindosen wurden zu Beginn der zweiten Sammelperiode subcutan injiziert.

Es wurden folgende Versuchsreihen durchgeführt:

1. Kontrollen

- a) Messung der Magensaftsekretion am unbeeinflussten Tier über sechs Stunden.
- b) nach drei Stunden Leersekretion (Synonyma: Basalsekretion und interdigestive Sekretion) Injektion von 1,0 ml Humanserum.

2. Gastrin-Dosis-Wirkungskurve

nach drei Stunden Leersekretion Injektion von

- 5 ug/kg KG Gastrin II
- 20 ug/kg KG Gastrin II
- 40 ug/kg KG Gastrin II
- 80 ug/kg KG Gastrin II
- 160 ug/kg KG Gastrin II

3. Inkubation von 10 ug Gastrin in 1,5 ml Humanserum bei 37°C

- a) nach drei Stunden Leersekretion Injektion des Inkubationsgemisches (drei Stunden bei 37°C inkubiert)
- b) gleiche Versuchsanordnung, aber sechs Stunden inkubiert
- c) gleiche Versuchsanordnung, aber sechs Stunden mit hitzeinaktiviertem Humanserum inkubiert.
(Hitzeinaktivierung eine Stunde bei 60°C im Wasserbad)

3. Serum

Kurz vor Beginn der jeweiligen Versuchsreihe wurde Blut unter sterilen Bedingungen bei gesunden Studenten entnommen. Nach zehnminütigem Zentrifugieren, kurz vor Beginn der Inkubation, wurden 1,5 ml Serum mit 0,5 ml Gastrin II (10 ug Gastrin II gelöst in 0,5 ml Tris-Puffer pH 7,4) gemischt.

4. Auswertung und Statistik

Wegen der großen individuellen Streuung der Volumensekretion und der HCl-Konzentration innerhalb der ersten Sammelperiode wurden nur Tiere mit einer Volumenausschüttung zwischen 2,0 und 6,0 ml und einer HCl-Konzentration zwischen 25 und 70 mval/l ausgewertet.

Die statistische Signifikanz wurde mit dem Student t-Test ermittelt.

IV. E r g e b n i s s e

1. Sekretionsverhalten im Leerversuch und nach Humanserum

Das in den ersten drei Stunden nach der Operation sezernierte Volumen unterlag beträchtlichen Schwankungen. Im Mittel fand sich über drei Stunden eine Volumsekretion von 3,18 ml ($\pm$ 1,37 ml). In der Zeit t_3 - t_6 beobachteten wir eine leichte vom Anfangsvolumen abhängige Abnahme des Volumens Δ Vol. - 0,55 ml ($\pm$ 1,07 ml).

Schwankungen unterlag ebenfalls die Magensäurekonzentration. Das Mittel der HCl-Konzentration betrug in den ersten drei Stunden 67,06 mval/l ($\pm$ 13,53 mval/l). Auch die mittlere HCl-Konzentration in t_3 - t_6 zeigte ein leichtes Absinken Δ Konz. HCl - 2,22 mval/l ($\pm$ 16,02 mval/l), das sich aber als nicht signifikant erwies. Deutlich wurde dieses Absinken auch bei der Betrachtung der gesamten HCl-Ausschüttung. Das Mittel der ersten Sammelperiode betrug 0,221 mval ($\pm$ 0,091 mval); Δ Menge HCl - 0,049 mval ($\pm$ 0,091 mval). Wie schon andere Autoren beschrieben haben, zeigten auch unsere Versuchstiere auffallende Unterschiede der Leersekretion, aber die Sekretion der einzelnen Ratte war über die sechsstündige Periode nahezu konstant.

2. Sekretionsverhalten in der interdigestiven Phase und nach Gastrininjektion

Die Magensaftsekretion nach Gastrinstimulierung ist dosisabhängig und verläuft in drei Wirkungsbereichen; siehe Abb. 3 und Tab. III.

A) Dosen $\leq$ 20 ug Gastrin II/kg KG

Die Stimulation mit 5-20 ug/kg KG Gastrin II führte zu einer mäßigen Vermehrung der Volumsekretion. Die HCl-Konzentration war dagegen schon bei 5 ug/kg KG signifikant erhöht; Δ Konz. HCl 31,02 mval/l ($\pm$ 11,03 mval/l, $p < 0,001$). Sie stieg dann bis zur Dosis 20 ug/kg KG leicht an.

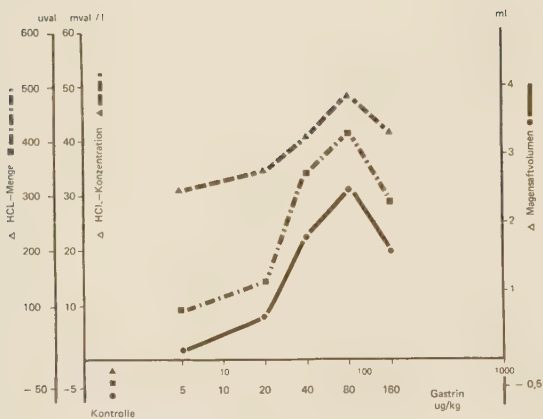


Abb. 3 Dosisabhängige Gastrinwirkung auf die Magensaftsekretion (Mittelwerte bei verschiedenen Reizdosen. Die logarithmisch eingeteilte Abszisse gibt die Gastrindosen in µg/kg KG an.)

- ▲ = ▲ HCl-Konzentration
- = ■ HCl-Menge
- = ● Magensaftvolumen

Ebenfalls signifikant erhöht bei der Gastrindosis von 5 ug/kg KG war die HCl-Menge. Der Zuwachs betrug 0,091 mval ($\pm$ 0,056 mval). Dieser Zuwachs entspricht einer prozentualen Steigerung von 64,9 % ($p < 0,001$). Siehe auch Abbildung 3 und Tabelle III

- B) 20 - 80 ug/kg KG Gastrin II führten zu einer verhältnismäßig raschen Steigerung der Volumsekretion, der HCl-Konzentration und auch der HCl-Menge. Hier betrug die Steigerungsrate bei einer Gastrindosis von 80 ug/kg KG 0,415 mval ($\pm$ 0,187). Diese HCl-Menge entspricht einem Zuwachs von 244,1 %. Hierbei scheint vor allem für die Volumsekretion eine Reizschwelle vorhanden zu sein.
- C) Gastrindosen über 80 ug/kg KG riefen eine Hemmung hervor. 160 ug/kg KG Gastrin II zeigten nur noch eine Steigerung von 162,3 % gegenüber der Leersekretion und entsprachen damit ungefähr einer Gastrindosis von 40 ug. Bei einem Vergleich dieser beiden Gastrindosen zeigt sich, daß die HCl-Konzentration bei 160 ug etwas höher als bei 40 ug liegt, während die HCl-Menge und das Volumen unter den Werten der 40 ug Dosis liegen.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß bei der Ratte ein Maximum der Sekretionsantwort bei Gastrinstimulierung existiert. Das von uns festgestellte Maximum liegt bei 80 ug/kg KG Gastrin II. Höhere Gastrindosen rufen Sekretionshemmung hervor.

3. Sekretionsverhalten in der interdigestiven Phase, nach Injektion von Humanserum und nach Injektion von mit Gastrin inkubiertem Humanserum

Entsprechend der von uns aufgestellten Gastrin-Dosis-Wirkungskurve wählten wir für die Inaktivierungsversuche eine Gastrindosis von 10 ug/Ratte (durchschnittliches Rattengewicht 250 g). Diese Dosis entspricht in etwa den 40 ug der Gastrin-Dosis-Wirkungskurve.

% Zuwachs der Säuremenge bei Stimulierung mit Gastrin II

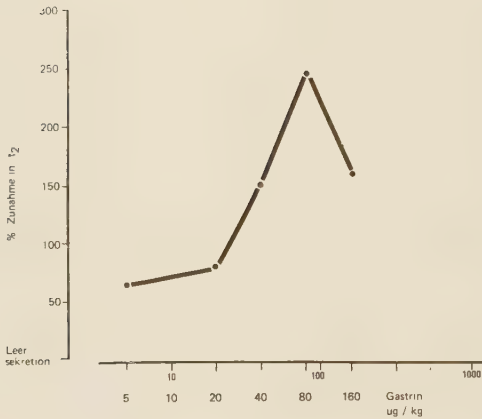


Abb. 4 Vergleich der prozentualen Steigerung der Säuremengen für unterschiedliche Dosen Gastrin mit den Leersekretionen der entsprechenden Versuchsgruppen. (Die Gastrindosis ist auf logarithmischer Skala angegeben)

Wie die Tab. IV und die Abb. 5 und 6 zeigen, scheint Humanserum allein eine geringe Hemmung der Sekretion auszulösen, die hier aber nicht näher untersucht wurde. In den Abbildungen sind zum Vergleich die Basalsekretion, Sekretion nach alleiniger Serumgabe und alleiniger Gastrinapplikation mitdargestellt. Nach dreistündiger Inkubation mit Humanserum sank die mit Gastrin hervorgerufene Steigerung der HCl-Menge um durchschnittlich 0,055 mval ($p < 0,1$) und die HCl-Konzentration um 12,72 mval ($P < 0,005$).

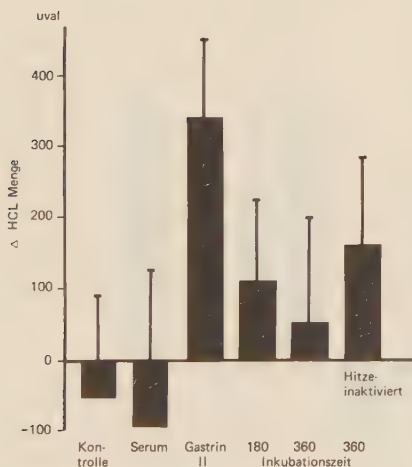


Abb. 5 Inaktivierung von 10 ug Gastrin II durch Human-
serum (1,5 ml). Inkubationszeit 180 und 360 Mi-
nuten. HCl - Menge

Nach sechs Stunden Inkubation von 10 ug Gastrin II mit 1,5 ml frischem Humanserum betrug die Steigerung der HCl-Menge 0,053 mval und die Zunahme der HCl-Konzentration 16,4 mval/l. Die HCl-Menge war also um durchschnittlich 0,108 mval ($p < 0,05$) und die HCl-Konzentration um 21,52 mval ($p < 0,005$) gesunken.

Die Signifikanzberechnungen wurden auf das mit Gastrin versehene, hitzeinaktivierte Serum bezogen.

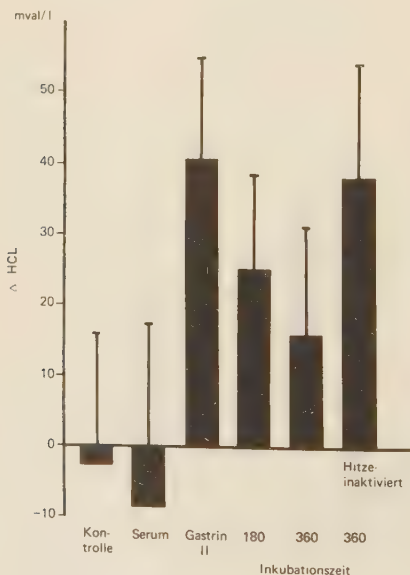


Abb. 6 Inaktivierung von 10 ug Gastrin II durch Humanserum (1,5 ml). Inkubationszeit 180 und 360 Minuten.
HCl - Konzentration

V. D i s k u s s i o n

1. Vergleich der akuten transduodenalen Fistel mit anderen Sekretionsstudien an der Ratte

Unsere Ergebnisse mit der transduodenalen Fistel zeigen, daß die Ratte adäquat auf einen Gastrinreiz antworten kann. Mit dieser Methode können 5 ug/kg KG reines Gastrin entdeckt werden. Das entspricht den Untersuchungen von LAI (1964) und HANSKY (1968), aber die von uns angewendete Methode ist technisch einfacher. Andere Autoren konnten mit der weiterentwickelten Methode von GHOSH und SCHILD weit geringere Dosen Gastrin aufdecken, doch schien uns ihr technisch viel schwierigere Verfahren für unsere Aufgabenstellung nicht geeignet (SEWING und ALBINUS, 1969; SMITH, LAWRENCE, COLIN-JONES und SCHILD, 1970; TRUEBLOOD, KOHATSU und OBERHELMAN, 1969).

In Übereinstimmung mit der von uns gefundenen Hemmung bei einer Dosis von > 80 ug/kg KG befinden wir uns mit HANSKY (1968), der eine nahezu identische Kurve des prozentualen Zuwachses beschrieben hat. Eine Hemmung bei hohen Gastrindosen ist auch bei SCHOENFIELD, SIPLET und KOMAROW (1966) angegeben. Sie führten die Hemmung auf einen in ihrem Extrakt möglicherweise vorhandenen Hemmstoff zurück.

LAI (1964), HALTER, GANGULI, MARSHALL und CREAN (1966), BARRET, RAVENTÓS, SIDDALL (1966), ADASHEK und GROSSMAN (1963) berichteten von einem Anstieg sowohl des Gipfels als auch der Dauer der Magensäureproduktion mit wachsenden Gastrindosen, aber sie beobachteten keinen Hemmeffekt.

Der Widerspruch dieser Befunde konnte noch nicht geklärt werden. Auffallend ist jedoch, daß bei Auswertung der **G i p f e l** der Säuresekretion bei unterschiedlichen Gastrindosen eine Linearität erzielt werden konnte, während bei der Analyse der **m i t t l e r e n** Säuresekretion über einen Zeitraum von einigen Stunden ein Hemmeffekt auftrat.

Mit den Untersuchungen über eine Gastrindosiswirkungskurve hatte sich die Methode der transduodenalen Fistel für unsere Aufgabenstellung als geeignet erwiesen. Die Transduodenale Fistel gleicht in der Einfachheit der Shay Methode, hat jedoch den großen Vorteil der Bestimmung der individuellen Leersekretion.

Andere Methoden beschreiben die Anlage einer chronischen Magenfistei (KOMAROW, BRALOW und BOYD, 1963; LANE, IVY und IVY, 1957) oder Aspiration des Magensaftes durch den Ösophagus (GHEORGHIU, KLEIN, FROTZ, JIRMANN und EDER, 1968). SHAY, SUN und GRUENSTEIN (1954) ligierten den Pylorus, KIM, SHORE (1963) zusätzlich den Ösophagus und ließen den Magensaft einige Stunden ansammeln. Eine Heidenhain-Tasche präparierten ALPHIN und LIN 1959, eine Pavlov-Tasche an der Ratte SVENSSON 1970. Sekretionsuntersuchungen an der unverletzten Ratte führten THORNTON und CLIFTON 1959 mit einer Testmahlzeit durch.

Mit der anästhesierten Ratte arbeiten GHOSH und SCHILD (1958), SMITH, LAWRENCE, COLIN-JONES und SCHILD (1970) und WILKEN, BILLUPS, HUNT, TURNER und HARDY (1970).

Bei der letztgenannten Perfusionsmethode wird die Magensekretion von der Wahl der Anästhesie beeinflusst. Urethan senkt das Magensaftvolumen um 19,4 % (KOMAROW und BRALOW, 1960; LANE, IVY und IVY, 1957; BARRET, RAVENTOS und SIDALL, 1966). DONALD und CODE (1952) stellten bei ihren vergleichenden Untersuchungen nahezu keinen Unterschied in bezug auf die HCl-Konzentration und Menge zwischen einer fortlaufenden Drainage und Akkumulation des Magensaftes fest.

Die von uns ermittelten Werte der interdigestiven Sekretion liegen unter den bei der Pylorusligatur gewonnenen Werten und über den Werten der mit Urethan narkotisierten Ratten.

Sekretionsstudien mit Gastrin wurden nur wenig bei Ratten durchgeführt. ADASHEK und GROSSMAN (1963), VASSEUR, MOLINE, WALTZING und HARRICHAUX (1966), LEE und THOMPSON (1968) benutzten einen nach der Methode GILLESPIE und GROSSMAN (1963) hergestellten rohen Gastrinextrakt. AMURE und OMOLE

(1970) gewannen rohen Gastrinextrakt nach dem von BLAIR, HARPER, LAKE, REED und SCRATCHERD (1961) angegebenen Verfahren. LEO-Gastrin, eine hochgereinigte Mischung aus Gastrin I und II, verwendeten ANTONSEN (1967), CHAITMAN und PRESHAW (1967) und HANSKY (1968). Nach der Synthese von menschlichem Gastrin I stand auch dieses für Sekretionsstudien zur Verfügung (SEWING und ALBINUS, 1969; SMITH, LAWRENCE, COLIN-JONES und SCHILD, 1970; TRUEBLOOD, KOHATSU und OBERHELMAN, 1969). Mit der Stufe III der von GREGORY und TRACY (1964) angegebenen Methode arbeiteten LAI (1964), SCHOENFIELD, SIPLET und KOMAROW (1966). Als letztes sei Gastrin II genannt, isoliert nach der Methode von GREGORY und TRACY (1964), (BARRET, RAVENTÓS und SIDDALL, 1966; HALTER, GANGULI, MARSHALL und CREAN, 1966; SVENSSON, 1970).

2. Inaktivierung von Gastrin

Abbau und Ausscheidung von Gastrin sind unbekannt. Die bei unseren Versuchen erst nach drei und sechs Stunden aufgetretene signifikante Senkung der Gastrinaktivität bestätigt die Ergebnisse von BLAIR, FARRA, RICHARDSON und STEINBOCK (1970), die über einen Zeitraum bis zu 30 Minuten keinen signifikanten Verlust der Gastrinaktivität feststellen konnten. Auch YALOW und BERSON (1970) beschrieben ähnliche Ergebnisse. Da die Halbwertszeit für synthetisches menschliches Gastrin I nur 2,65 Minuten beträgt (BLAIR, FARRA, RICHARDSON und STEINBOCK, 1970), können wir annehmen, daß eine Inaktivierung des Hormons größtenteils außerhalb der Blutbahn stattfinden muß.

Die von uns kürzlich berichtete Inaktivierung von Penta-gastrin in Humanserum (SEELIG, LINTHE, LÜDCKE, PLEWE, MÜLLER, WÜSTLING und KESSLER, 1970) trat schneller als die Inaktivierung von Gastrin ein. Der Wirkungsverlust des Pentagastrins nach sechs Stunden Inkubation in 1,5 ml Serum war 100 % ($p < 0,001$).

LASTER und WALSH inkubierten 1968 das C-terminale Tetrapeptid mit Gewebehomogenaten und fanden eine deutliche Abspaltung von Ammoniak in Leberhomogenat.

Eigene Untersuchungen mit Pentagastrin und Gastrin II konnten die Ammoniakabspaltung in Rattenleberhomogenat bestätigen (SEELIG, MÜLLER, LINTHE, 1970). Auch hier galt, daß die Inaktivierung von Gastrin II wesentlich langsamer als bei Pentagastrin erfolgte.

Nach diesen Untersuchungen muß eine enzymatische Hydrolyse des Hormons angenommen werden.

Gastrin ist durch die N-terminale Pyroglutamyl-Gruppe und die C-terminale Amid-Gruppe gegen Amino- und Carboxypeptidasen geschützt. LASTER und WALSH (1968) bewiesen Amidaseaktivität für das C-terminale Tetrapeptid. Auch bei unseren Versuchen kann die Ammoniakabspaltung als Amidaseaktivität interpretiert werden. Unklar ist jedoch noch, warum Gastrin bedeutend langsamer inaktiviert wird als Pentagastrin.

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir auch bei Inaktivierungsversuchen mit Rattennierenhomogenat. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von JAFFE und NEWTON (1969) interessant, die von einer Inkorporation von Gastrin in der Nierenrinde berichteten.

Eine Inaktivierung von Gastrin durch die Leber blieb nicht unwidersprochen. Vor allem immunologische Untersuchungen sprechen dagegen (McGUIGAN, JAFFE und NEWTON, 1970). Da aber bis heute nicht bekannt ist, ob eine Desamidierung die antigene Komponente des Hormons verändert, kann über die biologische Wirksamkeit der nach Leberpassage immunologisch gleichen Mengen Gastrin nichts Endgültiges ausgesagt werden.

Tab. V: Untersuchungen über den Abbau von Gastrin

	in vivo	in vitro
L E B E R	THOMPSON et al. ++	SEELIG et al. ++
	BEGER et al. ++	TEMPERLEY et al. +
	AMURE et al. -	
	GILLESPIE et al. -	
	LICK et al. -	
	JAFFE et al. -	
	NEWTON et al. -	
	McGUIGAN et al. -	
	TEMPERLEY et al. -	
N I E R E	CLENDINNEN et al. ++	SEELIG et al. ++
	NEWTON et al. ++	
D Ü N N - D A R M	TEMPERLEY et al. ++	TEMPERLEY et al. ++
S E R U M	LINTHE +	

++ deutlicher Abbau bzw. Minderung der biologischen Aktivität

+ geringer Abbau bzw. Minderung der biologischen Aktivität

- Abbau oder Verminderung der biologischen Aktivität konnte nicht nachgewiesen werden

Neben Leber und Niere wurde durch TEMPERLEY, WYLLIE und STAGG (1970) noch die Inaktivierung von Gastrin im Dünndarm zur Diskussion gestellt. Eine Übersicht über die Ergebnisse von Untersuchungen zur Frage der Inaktivierung von Gastrin gibt die Tabelle V.

Lange Jahre deutete man die Hypersekretion nach porta-cavalen Anastomosen und bei Leberzirrhose als Folge einer Abbauschwäche der Leber für Gastrin. Diese Hypersekretion war aber durch Antrektomie nicht zu beseitigen (MACPHERSON, MILLER, NISHIKAWA, MCKISSOCK und CLARKE, 1962). ORLOFF, VILLAR-VALDES, ABBOTT, WILLIAMS und ROSEN gelang es schließlich 1970, durch Isolierung einzelner Abschnitte des Darms die Bildungsstätte des für die Hypersekretion verantwortlichen Hormons im Jejunum zu lokalisieren. Ob dieses Hormon dem Gastrin entspricht, konnte bis heute nicht geklärt werden.

VI. Zusammenfassung

1. Untersucht wurde Humanserum auf gastrininaktivierende Eigenschaften.
2. Hierzu erwies sich die von BONFILS et al. angegebene Methode der transduodenalen Fistel für Sekretionsstudien an der Ratte als geeignet.
3. Das Maximum der Sekretionsantwort nach Gastrinstimulierung lag bei 80 ug/kg KG. Höhere Gastrindosen riefen Sekretionshemmung hervor.
4. Humanserum inaktiviert Gastrin II.
5. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit von Gastrin kann der Inaktivierung im Humanserum nur zweitrangige Bedeutung beigemessen werden.

Literaturverzeichnis

- ADASHEK, K. und GROSSMAN, M. I.: Response of rats with gastric fistulas to injection of gastrin.
Proc Soc Exp Biol Med 112, 629 (1963)
- ALPHIN, R. S. und LIN, T. M.: Preparation of chronic denervated gastric pouches in the rat.
Amer J Physiol 197, 257 (1959)
- AMURE, B. O. und GINSBURG, M.: Inhibitors of histamine catabolism and the action of gastrin in the rat
Brit J Pharmacol 23, 476 (1964)
- AMURE, B. O. und OMOLE, A. A.: Acid gastric secretory responses to histamine crude porcine gastrin and pentagastrin in rats
J Pharm Pharmacol 22, 452 (1970)
- AMURE, B. O., GINSBURG, M. und OMOLE, A. A.: A sex difference in response to gastrin and other stimulants of gastric secretion
Proceedings of the Society for Endocrinology XXIII (1970)
- ANTONSEN, S.: Comparison of the stimulating effects of gastrin and histamine on the gastric secretion of rats.
Acta Pharmacol 25, 420 (1967)
- BARRET, M. A., RAVENTOS, J. und RIDDAL, R. A.: Influence of some anaesthetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat
Brit J Pharmacol 28, 51 (1966)
- BEGER, H. G., WITTE, C., MEVES, M., KRAAS, R. und SEELIG, H. P.: The effect of the liver on the gastric secretion stimulated with pentagastrin and gastrin in man.
2. Sitzung des Europ. Gastro Clubs, Erlangen 1970. Thieme, Stuttgart (in Vorbereitung)

- BLAIR, E. L., HARPER, A. A., LAKE, H. J., REED, J. D.
und SCRATCHERD, T.: A simple method of preparing
gastrin.
J Physiol (London) 156, 11 P (1961)
- BLAIR, E. L., FARRA, Y., RICHARDSON, D. D. und STEINBOK, P.:
The half life of exogenous gastrin in the circu-
lation.
J Physiol (London) 208, 299 (1970)
- BONFILS, S., ROSSI, G. und LAMBLING, A.: Étude de la sécré-
tion gastrique du rat fistule duodénale.
Rev Franc Etud Clin Biol III, 977 (1958)
- BROOMÉ, A., FYRO, B. und OLBE, L.: Localization of gastrin
activity in the gastric antrum.
Acta Physiol Scand 74, 331 (1968)
- BYRNES, D. J., YOUNG, J. D., CHISHOLM, D. J. und LAZARUS, L.:
Serum gastrin in patient with peptic ulceration.
Brit Med J 2, 626 (1970)
- CAMERON, A. J., PHILLIPS, S. F. und SUMMERSKILL, W. H. J.:
Comparison of effects of gastrin, cholecysto-
kinin-pancreozymin, secretin, glucagon on human
stomach muscle in vitro.
Gastroenterology 59, 539 (1970)
- CHAITMAN, B. und PRESHAW, R. M.: Effect of gastrin and
gastric distension on gastric and pancrea-
tic secretion in the rat.
Canad J Physiol Pharmacol 45, 558 (1967)
- CHARTERS, A. C., REEDER, D. D. und THOMPSON, J. C.: Measure-
ment of gastrin in the gastrointestinal mucosa
by radio-immunology.
Surg Forum 20, 310 (1969)
- CLENDINNEN, B. G., DAVIDSON, W. D., JACKSON, B. M. und
THOMPSON, J. C.: Renal inactivation of gastrin.
Brit J Surg 57, 864 (1970)

- DOMBRO, R., HUANG, M., DITTBRENNER, M. und RAGINS, H.:
Metabolic pathway of histamine in canine gastric
mucosa in relation to acid secretion.
Amer J Physiol 216, 988 (1969)
- DONALD, D. E. und CODE, C. F.: Study of gastric secretion
in fastings rats.
Gastroenterology 20, 298 (1952)
- DRAGSTEDT, L. R.: The mechanism for gastrin release.
Arch Surg 97, 816 (1968)
- EDKINS, J. S.: On the chemical mechanism of gastric
secretion.
Proc Roy Soc Med 76, 376 (1905)
- GHEORGHIU, Th., KLEIN, H. J., FROTZ, H., JIRMANN, V. W.
und EDER, M.: Untersuchungen über den Mechanis-
mus der Magensaftsekretion der Ratte nach Penta-
gastrin- und Betazolstimulierung.
Klin Wschr 47, 1206 (1969)
- GHOSH, M. N. und SCHILD, H. O.: A method for the continous
recording of gastric secretion in the rat.
J Physiol 128, 35 P (1955)
- GILLESPIE, I. E. und GROSSMAN, M. I.: Gastric secretion
of acid in response to portal and systemic
venous injection of gastrin.
Gastroenterology 43, 189 (1962)
- GILLESPIE, I. E. und GROSSMAN, M. I.: Inhibition of gastric
secretion by extracts containing gastrin.
Gastroenterology 44, 301 (1963)
- GREENGARD, H., STEIN, I. F. und IVY, A. C.: Sekretinase
in blood serum.
Amer J Physiol 133, 121 (1941)
- GREGORY, R. A. und TRACY, H. J.: The preparation and pro-
perties of gastrin.
J Physiol 56, 523 (1961)

- GREGORY, R. A. und TRACY, H. J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa.
Gut 5, 103 (1964)
- GREGORY, R. A., GROSSMAN, M. I., TRACY, H. J. und BENTLEY, P. H.: Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumors.
Lancet 2, 543 (1967)
- GREGORY, R. A., TRACY, H. J., GROSSMAN, M. I. und AGARWAL, K. L.: Isolation of canine gastrin.
Experientia 25, 345 (1969)
- GRIFFEN, W. O. und CASTANEDA, A. R.: Humoral basis for gastric hypersecretion after portacaval shunting.
JAMA 192, 114 (1965)
- GROSSMAN, M. I.: Physiological role of gastrin.
Fed Proc 27, 1312 (1968)
- HALTER, F., GANGULI, P. C., MARSHALL, M. und CREAN, G. P.: Preliminary communication of the effect of gastrin II on acid secretion in conscious rats with chronic gastric fistula.
Gastroenterologia 106, 194 (1966)
- HANSKY, J.: Response of the pylorus and oesophageal ligated rat to gastrin and a related peptide.
Aust J Exp Biol Med Sci 46, 475 (1968)
- IVY, A. C.: The mechanism of gastric secretion.
Surgery 10, 861 (1941)
- JAFFE, B. M. und NEWTON, W. T.: Distribution and localization of radioiodinated gastrin.
Surg Forum 20, 312 (1969)
- KAPLAN, E. L. und PESKIN, G. W.: The in vitro relationship of calcium ions and calcium influencing polypeptides to gastric acidity.
Surg Forum 20, 350 (1969)
- KASBEKAR, D. K., RIDLEY, H. A. und FORTE, J. G.: Pentagastrin and acetylcholine relation to histamine in H^+ secretion by gastric mucosa.

- Amer J Physiol 216, 961 (1969)
- KIM, K. S. und SHORE, P. A.: Mechanism of action of reserpine and insuline on gastric amines and gastric acid secretion, and the effect of monoamine-oxidase inhibition.
J Pharmacol Exp Ther 141, 321 (1963)
- KOMAROW, S. A.: Gastrin
Amer J Physiol 123, 121 (1938)
- KOMAROW, S. A. und BRALOW, S. P.: Studies in basal gastric secretion in chronic fistula rats.
Physiologist 3, 96 (1960)
- KOMAROW, S. A., BRALOW, S. P. und BOYD, E.: A permanent rat gastric fistula.
Proc Soc Exp Biol Med 112, 451 (1963)
- LAI, K. S.: Studies on gastrin. A method of biological assay of gastrin.
Gut 5, 327 (1964)
- LANE, A., IVY, A. C. und IVY, E. K.: Response of the chronic gastric fistula rat to histamine.
Amer J Physiol 190, 221 (1957)
- LASTER, L. und WALSH, J. H.: Enzymatic degradation of C-terminal tetrapeptide amide of gastrin by mammalian tissue extracts.
Fed Proc 27, 1328 (1968)
- LEE, Y. H. und THOMPSON, J. H.: The effect of hog gastrin secretion in chronic gastric fistula rats.
Experientia 24, 563 (1968)
- LICK, R. F., WELSCH, K. H., HART, W., BRÜCKNER, W., BALSER, D. und GÜRTNER, T. H.: Zur sekretorischen Funktion des Magens nach Injektion von Histamin, Gastrin und synthetischen Tetrapeptid in den großen Kreislauf und in die Pfortader.
Z. Gastroenterologie 5, 7 (1967)

- LOMSKY, R., LANGE, F. und VERTEL, V.: Immunohistochemical demonstrations of gastrin in mammalian islets of Langerhans.
Nature 223, 618 (1969)
- MACPHERSON, W. A., MILLER, I., NISHIKAWA, W. Y., McKISSOCK, P. K. und CLARKE, J. S.: The importance of the antrum in gastric hypersecretion after shunt.
Surg Forum 13, 271 (1962)
- MADDEN, R. J., RAMSBURG, H. H. und HUNDLEY, J. M.: A critical study of the shay rat.
Gastroenterology 18, 119 (1951)
- MCGUIGAN, J. E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence.
Gastroenterology 55, 315 (1968)
- MCGUIGAN, J. E. und TRUDEAU, L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients of pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety.
New Eng J Med 278, 1308 (1968)
- MCGUIGAN, J. E., JAFFE, B. M. und NEWTON, W. T.: Immunochemical measurements of endogenous gastrin release.
Gastroenterology 59, 499 (1970)
- MCGUIGAN, J. E. und GREIDER, M. H.: Immunofluorescent localization of gastrin in delta cells of islets of normal human pancreas.
Gastroenterology 60, 696 (1971)
- MCGUIGAN, J. E. und GREIDER, M. H.: Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa.
Gastroenterology 60, 223 (1971)
- NEWTON, W. T. und JAFFE, M. D.: The fate of intravenously administered radiolabeled gastrin.
Surgery 69, 34 (1971)

- ORLOFF, M. H., CHANDLER, J. G., ALDERMAN, S. J., KEITER, J. E. und ROSEN, H.: Gastric secretion and peptic ulcer following portacaval shunt in man.
Ann Surg 170, 515 (1969)
- ORLOFF, M. H., VILLAR-VALDES, H., ABBOTT, A. G., WILLIAMS, R. J. und ROSEN, H.: Site of origin of the hormone responsible for gastric hypersecretion associated with portacaval shunt.
Surgery 68, 202 (1970)
- PEARSE, A. G. E. und BUSSOLAI, G.: Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical states.
Gut, 11, 646 (1970)
- PEARSE, A. G. E., COULING, I., WEAVERS, B. und FRIESEN, S.: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum, and jejunum.
Gut 11, 649 (1970)
- REEDER, D. D., JACKSON, B. M., BAN, J., CLENDINNEN, B. G., WARREN, D. D. und THOMPSON, J. C.: Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentration in man.
Ann Surg 172, 540 (1970)
- ACKS, I., IVY, A. C., BURGESS, I. P. und VANDOLAH, I. E.: Histamine as the hormone for gastric secretion.
Amer J Physiol 101, 331 (1932)
- SCHOENFIELD, L. J., SIPLET, H. und KOMAROW, S. A.: Effect of a gastrin preparation on gastric secretion in chronic fistula rats.
Amer J Dig Dis 11, 113 (1966)
- SEELIG, H. P., LINTHE, H., LÜDCKE, J. B. P., PLEWE, D., MÜLLER, U., WÜSTLING, H. U. und KESSLER, M.: Inaktivierung von Pentagastrin (ICI 50.123) durch Humanserum und Leberhomogenat.
Klin Wschr 48, 1069 (1970)

- SEELIG, H. P., MÜLLER, U. und LINTHE, H.: Inactivation of gastrin by rat tissue homogenates, human serum and liveramidases.
2. Sitzung des Europ. Gastro Clubs, Erlangen 1970.
Thieme, Stuttgart (in Vorbereitung)
- SEWING, K. F. und ALBINUS, M.: Effect of gastrin I and caerulein on gastric acid secretion in rats.
J Pharm Pharmac 21, 58 (1969)
- SHAY, H., SUN, D. C. H. and GRUENSTEIN, M.: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat.
Gastroenterology 26, 906 (1954)
- SMITH, A. N. und HOGG, D.: Effect of gastrin II on the motility of the gastrointestinal tract.
Lancet 1, 403 (1966)
- SMITH, G. M., LAWRENCE, A. J., COLIN-JONES, D. G. und SCHILD, H. O.: The assay of gastrin using the perfused rat stomach.
Br J Pharmac 38, 206 (1970)
- SOLCIA, E. und SAMPIETRO, R.: Cytologic observations on the pancreatic islets with reference to some endocrine-like cells of the gastro-intestinal mucosa.
Z Zellforsch 68, 689 (1965)
- SOLCIA, E., VASALLO, G. und CAPELLA, C.: Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion
Gut 10, 379 (1969)
- SVENSSON, S. E.: Secretory behaviour and histamine formation in the rat Heidenhain-pouch following antrectomy.
J Physiol 207, 699 (1970)
- TEMPERLEY, J. M., WYLLIE, J. H. und STAGG, B. H.: Inactivation of gastrin and pentagastrin in the portal circulation.
Gut 11, 1060 (1970)

- THOMPSON, J. C.: In Gastrin, U C L A , Forum Med Sci, 193-228, 329 (GROSSMAN, M. I., Ed., Univ. of California Press, Los Angeles, 1966)
- THOMPSON, J. C., REEDER, D. D., DAVIDSON, S. W. D., CHARTERS, A. C., BRÜCKNER, W. L., LEMMI, A. E. und MILLER, J. M.: Effect of hepatic transit of gastrin, pentagastrin, and histamine measured by gastric secretion and by assay of hepatic vein blood. Ann Surg 170, 493 (1969)
- THORNTON, G. H. M. und CLIFTON, J. A.: Estimation of gastric hydrochlorid acid secretion in rats by a test meal technique. Amer J Physiol 197, 263 (1959)
- TRUDEAU, W. L. und McGUIGAN, J. E.: Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. Gastroenterology 59, 6 (1970)
- TRUEBLOOD, H. W., KOHATSU, S. und OBERHELMAN, H. A.: Gastric secretory response to synthetic human gastrin. Arch Surg 98, 223 (1969)
- UVNÄS, B.: The gastric secretory excitant from the pyloric mucosa. Acta Physiol Scand 6, 97 (1943)
- UVNÄS, B. und EMAS, S.: A method for biologic assay of gastrin. Gastroenterology 40, 644 (1961)
- VASSEUR, B., MOLINE, J., WALTZING, P. und HARICHAUX, P.: Effet de la gastrine sur le debit pylorique chez le rat. C R Soc Biol (Paris) 160, 2192 (1966)
- VERNER, I. V. und MORRISON, A. B.: Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokaliemia. Amer J Med 25, 374 (1958)
- WILKEN, B. J., BILLUPS, W. A., HUNT, D. G., TURNER, M. D. und HARDY, J. D.: Factors effecting the bioassay of gastrin in the anesthetized rat. Arch Surg 100, 205 (1970)

- YALOW, R. S. und BERSON, S. A.: Size and charge distinction between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins. Gastroenterology 58, 609 (1970)
- YALOW, R. S. und BERSON, S. A.: Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. Gastroenterology 60, 203 (1971)
- ZOLLINGER, R. M. und ELLISON, E. H.: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142, 709 (1955)

Dosis Gastrin	Vol. ₁	dVol. _{1/2}	Konz. HCl ₁	dKonz. HCl _{1/2}	Menge HCl ₁	Menge HCl _{1/2}	Anstieg (%) der HCl- Menge	Anzahl der ausgewerteten Tiere
ug/kg KG	ml	ml	mval/l	mval/l	mval	mval		
5	2,37 +1,27	0,17 +0,88	58,79 +10,48	31,02 +11,03	0,141 +0,038	0,091 +0,056	64,9	14
20	2,51 +1,42	0,65 +1,42	62,36 +11,71	34,50 +10,56	0,176 +0,113	0,145 +0,137	82,5	11
40	3,36 +1,42	1,80 +1,50	67,44 +13,34	40,91 +14,14	0,227 +0,058	0,341 +0,110	150,2	6
80	2,63 +1,53	2,48 +1,70	61,31 +10,53	48,36 +11,62	0,170 +0,069	0,415 +0,187	244,1	10
160	2,67 +1,44	1,57 +1,27	61,18 +11,60	41,20 +17,59	0,178 +0,081	0,289 +0,171	162,3	17

Tabelle III

	Vol. I		dVol. I/2		Konz.		dKonz.		Menge		dMenge		%Anzahl d. ausgewerte- ten Tiere
	ml		ml		HCl ₁	mval/l	HCl _{1/2}	mval/l	HCl ₁	mval	HCl _{1/2}	mval	
2x3 Stunden	3,18		-0,55		67,06		- 2,22		0,221		0,049		35
Leerseekret.	+1,37		+1,07		+13,53		+16,02		+0,091		+0,091		
1,0 ml	3,20		-1,10		72,08		- 8,23		0,254		-0,096		8
H-Serum	+1,70		+1,40		+10,23		+17,32		+0,109		+0,129		
3 Stunden	3,10		0,10		63,24		25,20		0,214		0,106		11
Inkubation	+1,50		+1,10		+ 8,09		+13,26		+0,085		+0,119		
6 Stunden	2,30		-0,06		67,20		16,40		0,164		0,053		9
Inkubation	+1,30		+0,60		+ 9,91		+14,61		+0,053		+0,144		
6 Stunden	2,70		0,30		54,52		37,92		0,159		0,161		6
Inkubation	+1,60		+3,90		+11,33		+16,48		+0,070		+0,125		
hitzeinakt.													

Tabelle IV

N a c h s a t z

=====

Am Ende dieser Arbeit möchte ich denen danken, die ihren Teil zum Entstehen derselben beigetragen haben.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Priv.Doiz. Dr.H.P. Seelig für die freundliche Anvertraung dieses Themas. Die vielen sachkundigen Anregungen sowie sein reges Interesse an der Durchführung dieser Arbeit verpflichten mich zu besonderem Dank.

Die notwendige Unterstützung bei den Tieroperationen und bei der Gastrinextraktion durch die Herren Lüdcke, Flewe und Wüstling habe ich dankbar angenommen.

Lebenslauf

Am 6. Juni 1942 wurde ich, Hubert Linthe, als Sohn des Kriminalrats Fritz Linthe und seiner Ehefrau Ilse, geborene Gustke, in Hohensalza geboren.

Während des Krieges verlegten meine Eltern den Wohnsitz nach Berlin. Hier besuchte ich 6 Jahre eine Grundschule, 4 Jahre eine Mittelschule und drei Jahre ein Gymnasium. Nach meiner Reifeprüfung im Jahre 1961 diente ich drei Jahre in der Bundeswehr, aus der ich 1964 als Leutnant ausschied.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Die ärztliche Prüfung beendete ich am 17. August 1972 mit sehr gutem Erfolg.

Im Februar 1967 heiratete ich die indische Medizinstudentin Mini Linthe, geborene Lakra. Unser Sohn wurde im Juli 1968 geboren.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

